

再審査報告書

平成 29 年 11 月 8 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ザラカム配合点眼液
有 効 成 分 名	ラタノプロスト、チモロールマレイン酸塩
申 請 者 名	ファイザー株式会社
承 効 認 ・ 効 果	緑内障、高眼圧症
承 用 法 ・ 用 量	1 回 1 滴、1 日 1 回点眼する。
承 認 年 月 日	平成 22 年 1 月 20 日
再 審 査 期 間	6 年
備 考	

1. 製造販売後調査全般について

長期使用に関する特定使用成績調査は、ザラカム配合点眼液（以下、「本剤」）の製造販売後の使用実態下における安全性及び有効性について、1) 使用上の注意から予測できない副作用（未知の副作用）2) 使用実態下における副作用の発生状況、3) 安全性・有効性等に影響を与えと考えられる要因の把握を主目的に、平成 22 年 10 月から平成 26 年 4 月に、中央登録方式にて観察期間 52 週以上（最長 104 週）の 300 例を収集するために実施された。

なお、使用成績調査及び製造販売後臨床試験は実施されていない。

2. 特定使用成績調査の概要

2-1 安全性

調査が完了した 633 例から 計 15 例（中央登録違反 6 例、投与経験あり 1 例、初回処方日以降来院なし 8 例）を除外した 618 例が安全性解析対象とされた。

副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は 11.8 %（73/618 例）であった。主な副作用は、眼刺激 3.6 %（22/618 例）、点状角膜炎 1.6 %（10/618 例）、睫毛の成長 1.5 %（9/618 例）及び角膜障害 1.1 %（7/618 例）であった。

承認時までの国内臨床試験における副作用発現率は 25.4 %（51/201 例）であり、投与期間、患者背景が異なるため直接比較は困難であるが、本調査における副作用発現率が高くなる傾向は認められなかった。

重篤な副作用として、眼帯状疱疹、角膜障害、不安定狭心症及び喘息（各 1 例 1 件）が認められた。角膜傷害を除き転帰は消失・回復又は軽快であった。未回復の角膜障害については、投与 29 日目に角膜傷害が認められたが、本剤の投与を中止・中断することなく、743 日間本剤が継続された。

添付文書の使用上の注意から予測できない未知の副作用として、眼帯状疱疹、不安定狭心症及

び喘息（各 1 例）が認められ、いずれも重篤であったが、転帰は消失・回復又は軽快であった。

また、背景因子別の副作用について検討され、眼の合併症の有無、眼以外の合併症の有無及び眼の既往症の有無別の副作用発現率に有意差が認められた。しかし、これらの因子の有無で副作用の種類に大きな違いは認められず、副作用の転帰にも問題は認められなかった。

申請者は、本調査で認められた副作用は、承認時までの結果と比較して副作用の種類、発現傾向に大きな違いはなく、特徴的なものも認められなかったことから、安全性上特記すべき事項はないと考えられたと説明した。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、以上の申請者の説明を了承した。

2-2 有効性

安全性解析対象と同じ 618 例が有効性解析対象とされた。有効性の評価は、観察期間終了時に本剤の臨床効果を担当医師が「有効」、「無効」、「判定不能」の 3 段階で評価したもののうちから、「有効」とされた症例を有効症例とし、有効性解析対象に占める有効症例の割合が有効率とされた。有効率は 82.8 %（512/618 例）であった。なお、有効性解析対象から「判定不能」の 46 例を除外した有効率は 89.5 %（512/572 例）であった。

また、本剤投与開始前から 104 週まで（中止症例は中止時点まで）の眼圧が検討された。前治療薬数別（「前治療 1 剤から本剤単剤」、「前治療 2 剤から本剤単剤」及び「前治療 3 剤から本剤単剤」の 3 集団）では、前治療 3 剤群を除くいずれの集団においても、投与開始前と比較して眼圧の下降が認められた。前治療 3 剤群における平均眼圧は投与開始前（14.3 mmHg）と投与開始 104 週後（14.8 mmHg）で大きな違いはなく、投与開始前の眼圧が他の集団（17.5 mmHg 又は 15.1 mmHg）と比較して低いことから、これらの集団では本剤投与開始前から眼圧のコントロールは良好であったと考えられた。さらに、本剤の主成分であるラタノプロストとチモロールマレイン酸塩が前治療薬として使用されていた集団の眼圧の推移を検討した結果、いずれの集団においても投与開始前と比較して眼圧の下降が認められた。

背景因子別の有効性について検討され、前治療薬（チモロールマレイン酸塩）、前治療薬（その他）において有効率に有意差が認められた。前治療薬（チモロールマレイン酸塩）ありでは 88.1 %（155/176 例）、なしでは 80.7 %（355/440 例）であった。いずれも 80 %台の値であったことから、現時点で特記すべき事項はないと考えられた。前治療薬（その他）については、ありでは 75.3 %（67/89 例）、なしでは 84.1 %（443/527 例）であったが、前治療薬の使用理由、前治療薬の変遷の情報を入手していないため、原因の特定には至らなかった。

申請者は、本調査における有効率は 82.8 %であり、特記すべき事項は認められなかったと説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

2-3 特別な背景を有する患者

本調査において、小児及び妊産婦の症例は収集されなかった。

高齢者（65 歳以上）：副作用発現率は 12.5 %（49/391 例）であり、主な副作用は眼刺激（14 例）、点状角膜炎（8 例）及び睫毛の成長（5 例）であった。重篤な副作用として眼帯状疱疹及び不安定

狭心症（各 1 例）が認められたが、いずれも転帰は消失・回復又は軽快であった。非高齢者（65 歳未満）の副作用発現率 10.6 %（24/227 例）と比較して大きな違いはなく、また、副作用の種類にも大きな違いはなかった。有効率は高齢者（65 歳以上）82.4 %（322/391 例）、非高齢者（65 歳未満）83.7 %（190/227 例）であり、有意差は認められなかった。

腎機能障害患者:収集された 6 例に副作用は認められなかった。有効率は、腎機能障害あり 83.3 %（5/6 例）、なし 83.3 %（320/384 例）、不明 82.0 %（187/228 例）であり、有意差は認められなかった。

肝機能障害患者:収集された 13 例に副作用は認められなかった。有効率は肝機能障害あり 76.9 %（10/13 例）、なし 83.1 %（315/379 例）、不明 82.7 %（187/226 例）であり、有意差は認められなかった。

申請者は、特別な背景を有する患者において、特記すべき事項はないと考えられたと説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

3. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、機構へ報告した重篤な副作用は 54 例 71 件であった。なお、感染症症例はなかった。

機構に報告した副作用の内訳は、使用上の注意から予測できる重篤な副作用（以下、「既知事象」）は 21 例 22 件、予測できない重篤な副作用（以下、「未知事象」）は 38 例 49 件あった（外国症例を除く）。副作用の情報源別では、特定使用成績調査 4 例、それ以外は自発報告（文献・学会、公的機関からの情報を含む）であった。器官別大分類別の内訳は、眼障害（36 件）、心臓障害（10 件）、神経系障害（6 件）、臨床検査（4 件）等であった。

未知事象の内訳は徐脈、白内障、眼圧上昇（各 3 件）、黄斑浮腫、狭心症（各 2 件）等であった。情報源別では特定使用成績調査 3 例、それ以外は自発報告（文献・学会、公的機関からの情報を含む）であった。徐脈は、未知事象であるが、本剤との関連を特定できる症例の集積がないことから、新たな注意喚起は不要と考えた。白内障については、発売以降の集積状況において発生傾向に変化は認められていないことから、新たな注意喚起は不要と考えた。眼圧上昇については、本剤との関連を特定できる症例の集積がないことから、新たな注意喚起は不要と考えた。

申請者は、特記すべき副作用の集積はなく、現時点で特別な対応は不要と考えており、今後も発現状況等に十分に留意し、必要に応じて対応を検討していくと説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

4. 相互作用

再審査期間中、他剤との相互作用が疑われた症例はなかった。

5. 重大な措置、海外からの情報

再審査期間中、国内の安全性に関する重大な措置はなかった。安全性に関する外国での措置報告は以下の 3 報であり、企業中核データシート（以下、「CCDS」）改訂に関する措置が 2 報、小児での使用に関する情報が 1 報であった。

(1) 欧州医薬品庁医薬品安全性監視作業部会が眼科用 β 遮断薬の全身性有害反応に関するクラスレビューを行い、欧州連合内で注意喚起を統一するよう勧告を行った（平成 23 年 6 月 30 日）との報告である。その後、英国医薬品庁からの通達に基づき、チモロールを配合成分とする本剤の CCDS が平成 23 年 11 月 14 日に改訂された。なお、国内添付文書について、機構は副作用集積状況等を踏まえ改訂は要しないと判断した。

(2) 平成 23 年 8 月 23 日に CCDS が改訂され、重要な基本的注意と慎重投与にヘルペス性角膜炎罹患中又は罹患歴のある患者における注意が追記されたとの報告（ラタノプロスト）であるが、国内においては慎重投与の項で注意喚起済である。なお、同時に副作用にヘルペス性角膜炎が追記された。国内においては、CCDS 改訂を受け、平成 24 年 7 月に使用上の注意を改訂し、その他の副作用の項にヘルペス性角膜炎を追記した（ラタノプロスト）。

(3) ドイツ医薬品庁ホームページに、本剤の配合成分であるチモロールの小児での使用に関する情報が提示された（平成 23 年 10 月 4 日）との報告である。提示された内容は、用法・用量の勧告（外科的処置又は他の治療までの橋渡しの治療として使用すること、最小用量の 1 日 1 回 1 滴投与とすること等）、注意すべき兆候、薬物動態学的特徴（小児では成人より高薬物濃度となること）等であったが、本邦では小児等に対しての使用経験がない旨を記載していることから、特別な対応は不要と判断した。

なお、有効性に関する措置報告は国内外ではなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

6. 研究報告

再審査期間中、国内外において安全性及び有効性に関する研究報告はなかった。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリ 1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上